

# 題目：胎児発育不全（FGR）合併妊娠における早産をアウトカムとした周産期予 後不良因子に関する研究

保健医療学専攻・診療情報管理・分析学分野・診療情報管理・分析学領域

学籍番号 20S3066 氏名：三重和憲

研究指導教員：斎藤恵一教授 副研究指導員：山本康弘教授

キーワード：胎児発育不全（fetal growth restriction: FGR）、早産、傾向スコア、医療連携

## 1. 背景（はじめに）

妊娠中の推定体重が、該当週数の一般的な胎児体重と比較して明らかに小さい場合を胎児発育不全（Fetal Growth Restriction ; FGR）という。診断基準とされる胎児体重基準値の $-1.5SD$ という値からおよそ7%の妊娠に起こると考えられる。FGR は分娩時の胎児低酸素症や新生児仮死を起こしやすく、重症の場合は胎児死亡や新生児死亡の原因となるため、診療報酬上においてもハイリスク妊娠管理加算、ハイリスク分娩管理加算の両加算の対象疾患となっている。またFGRの原因は多岐にわたり、原因不明のものも少なくない。このため原因探索をどの範囲まで行うべきか、どの範囲まで行えば予後により影響があるのかを検討した研究はなく、経験的な提言を参照することになっているのが現状である<sup>1)</sup>。そこで本研究では、日本産科婦人科学会登録データベースによる周産期症例を対象とし、胎児発育不全（FGR）合併妊娠について実態把握を行うとともに、母体・胎児の医療の必要度の指標として早産をアウトカムとした多変量解析を行い、交絡要因の調整を加えた探索的な分析を行うことにより予後不良因子を定量的に明らかにすることを目的として研究を行った。なお、早産については人工早産と自然早産の区別を操作的に得ることが難しかったため一括して扱った。

### 2-1. 調査対象

2013年1月1日より2019年12月31日までに日本産科婦人科学会周産期登録データベースに登録された周産期症例1,601,932件のうち胎児発育不全（FGR）と診断された症例63,602件を対象とした。

### 2-2. 調査項目

①入院経路情報：入院年，施設所在地，施設別通し番号，入院理由，不妊治療の有無，不妊治療の種類，母体紹介の有無，母体紹介理由

②母体基礎情報：分娩時年齢，経妊回数，経産回数，早産回数，帝王切開回数，自然流産回数，人工妊娠中絶回数，妊娠前能動喫煙，妊娠前受動喫煙，妊娠中能動喫煙，妊娠中受動喫煙，飲酒の有無，機会飲酒のみ，ほぼ毎日飲酒，パートナー喫煙の有無，パートナー飲酒の有無

③産科合併症：切迫流産，22週未満性器出血，尿路感染症，歯周病，重症悪阻，妊娠貧血，切迫早産，頸管無力症，頸管長短縮症，臍内胎胞形成，常位胎盤早期剥離，妊娠高血圧症候群，妊娠高血圧症候群（症候・亜分類），前期破水，GDM，overtDM，前置胎盤，低値胎盤，血液型不適合，臨床的CAM，羊水過多，羊水過少，子癇，脳出血，肺水腫，HELLP症候群，DIC，DICスコア，肺塞栓，微弱陣痛，過強陣痛，DVT，羊水塞栓，子宮破裂

④胎児情報：胎児数，多胎種類，形態異常，胎児水腫，胎児治療，性別，TTTS，出生時体重，新生児仮死，児転帰，分娩週数

⑤胎児付属物情報：羊水混濁，単一臍帯動脈，臍帯付着異常，臍帯血管吻合，臍帯炎

⑥母体の産科既往症（今回を含まない）：妊娠中の性器出血，切迫流産，頸管無力症，頸管裂傷，頸管手術，妊娠高血圧，妊娠高血圧腎症，常位胎盤早期剥離，前置胎盤，pPROM，生殖器感染症，死産，FGR，GDM

⑦母体基礎疾患（今回の妊娠）：中枢神経系，呼吸器，消化器疾患，虫垂炎，胃腸炎，肝，血液，心，甲状腺疾患，甲状腺機能亢進症，甲状腺機能低下症，橋本病，骨，筋肉，子宮奇形，子宮筋腫，子宮（その他），付属器，外傷・中毒，血液型不適合，精神疾患，自己免疫疾患，本態性高血圧，GDM，overtDM

⑧母体感染症（今回の妊娠）：GBS，クラミジア，梅毒，HBs抗原，HCV抗体，風疹IgM，トキソプラズマIgM，サイトメガロ，HTLV-1，HIV，パルボB19，細菌性膿症，インフルエンザ

⑨母体使用薬剤（今回の妊娠）：肺成熟目的ステロイド，甲状腺機能改善薬，甲状腺機能改善薬の種類（MMI，PTU，甲状腺ホルモン剤，その他），抗菌剤，臍内イソジン消毒，塩酸リトドリン，インスリン，硫酸マグネシウム，UTI，早産予防目的プロゲステロン，アスピリン，ヘパリン，抗Dグロブリン，向精神病薬，向精神病薬の種類，Caブロッカー

### 2-3. 集計・分析方法

FGR の短期的予後（早産）に関連する予後不良因子を抽出するための探索的な二項ロジスティック回帰分析を行った。ここで有意となった要因の中から早産に対するオッズ比及び発生頻度の高い要因を予後不良因子として抽出し、交絡調整の為の傾向スコアを算出した。得られた傾向スコアを調整に用いた二項ロジスティック回帰分析と、傾向スコアによる最近傍マッチングによるクロス集計より  $\chi^2$  乗検定を行った。続いてどの時期にどのような産科合併症が影響を及ぼしているのかその違いを定量的に明らかにするため、早産の週数により3つに類型化（超早産：28 週未満，早期早産：28 週～34 週未満，後期早産：34 週～37 週未満）したものをアウトカムとした分析を行った。前述の分析で得られた傾向スコアを説明変数として組み入れ、妊娠高血圧症候群，その他産科合併症を説明変数として投入した二項ロジスティック回帰分析を行った。不明・空白はダミー変数として分析に投入し，分娩時年齢の欠損 38 件については系列平均法にて欠損値の置き換えを行った。統計解析の有意水準は5%とし，IBM SPSS Statistics Ver. 28 を使用した。

### 3. 倫理上の配慮

本研究においては，日本産科婦人科学会臨床研究審査委員会（許可番号：135），国際医療福祉大学倫理委員会（承認番号：20-Ig-80），総合母子保健センター愛育病院倫理委員会（決済番号：第29号）の承認を得た後，調査を行った。またオプトアウト文書を，日本産科婦人科学会ホームページおよび総合母子保健センター愛育病院ホームページ上にて公表した。

### 4. 結果

FGR 合併妊娠発生率は3.97%，FGR 合併妊娠における属性としてまず分娩時母体年齢は32.0（ $\pm$ SD5.52），平均分娩週数は36.15（ $\pm$ 3.46），母転帰死亡は6件，緊急搬送率16.1%，緊急帝王切開38.2%。胎児情報：性別は男43.8%：女55.9%，単胎86.3%・双胎13.3%・胎胎0.4%，37 週未満早産39.6%，2500g 未満低出生体重83.7%（極低出生体重19.8%・超低出生体重8.7%）。

早産に関連する探索的二項ロジスティック回帰分析では192 項目中58 項目が  $p < 0.001$  で有意となり，その中から発生頻度，オッズ比ともに高い値となった妊娠高血圧症候群（発生頻度21.3%，オッズ比3.026）を交絡調整の為の予後不良因子として抽出した。妊娠高血圧症候群を予後不良因子として，傾向スコアを調整に用いた二項ロジスティックでは，オッズ比3.076 と微増，その他説明変数として投入した産科合併症・症候では24 項目が有意となりそれぞれ定量的なオッズ比が得られた。また傾向スコア・マッチングによりマッチした8,445 ペアを用いてクロス集計による  $\chi^2$  乗検定を行ったところ  $p < 0.001$  で有意となり，妊娠高血圧症候群が早産に対する予後不良因子である高い蓋然性が得られた。

妊娠週数による早産の3 類型の頻度は，28 週未満の超早産が9.3%，29～34 週未満の早期早産が34.0%，34～37 週未満の後期早産が56.7%であった。各類型をアウトカムとしたロジスティック回帰分析では，オッズ比が高い順に，超早産においては臍内胎胞形成9.663，早発型妊娠高血圧症候群8.380，前置胎盤3.718，臨床的CAM3.503，早期早産では急性脂肪肝6.130，早発型妊娠高血圧症候群6.051，後期早産ではDVT3.029，切迫早産2.346，妊娠高血圧症候群2.126 というように各類型により異なった結果が得られた。

### 5. 考察

FGR 合併妊娠における早産率は39.6%と一般の早産率5-6%<sup>2)</sup>に比べ非常に高い値となった。早産をアウトカムとする2 項ロジスティック回帰分析では，58 項目が有意に高いリスクを示した。この中で発生頻度とオッズ比双方の値が高い妊娠高血圧症候群を予後不良因子として傾向スコアを用いた交絡調整を行ったところ，オッズ比の高い順で肺水腫10.442 ( $p < 0.001$ )，臍内胎胞形成8.054 ( $p < 0.001$ )，早発型妊娠高血圧症候群4.245 ( $p < 0.001$ )，常位胎盤早期剥離3.543 ( $p < 0.001$ )，HELLP 症候群3.451 ( $p < 0.001$ ) など24 項目が有意となり，定量的な早産リスクのオッズ比が得られた。続いて早産を妊娠週数で3つに類型化（超早産・早期早産・後期早産）し，どの時期にどのような要因が影響を及ぼしているのかその違いを分析した結果，各類型によって影響する要因が異なることが定量的に明らかとなった。

### 6. 結語

FGR 合併妊娠における妊娠週数に応じた早産の予後不良因子が定量的に得られたことにより，より正確・迅速に早産の予測を行い，産科と新生児科の医療機関内での連携および一般医療機関から高次医療施設への転院に役立つ情報を得ることができた。

### 7. 参考文献

- 1) 日本産科婦人科学会，日本産婦人科医会．産婦人科診療ガイドライン—産婦人科編2020．東京：日本産科婦人科学会，2020：p. 157-163
- 2) 神谷克也．母子保健の主なる統計．東京：母子保健衛生事業団，2019：p189